

**STUDIO FINANZIATO DALL'UFFICIO FEDERALE DELLA SANITÀ PUBBLICA**

# Valutazione longitudinale dell'accuratezza e della completezza dei protocolli delle sperimentazioni cliniche. Elementi per un miglioramento?

Studio relativo all'adesione alle linee guida SPIrit REcommendations (ASPIRE)

**AUTORI: DMITRY GRYAZNOV, BENJAMIN KASENDA, ERIK VON ELM, MATTHIAS BRIEL**

RAPPORTO FINALE

## EXECUTIVE SUMMARY

**Contesto** Protocolli completi e chiaramente strutturati sono una componente essenziale per garantire la sicurezza e il benessere dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche, la validità dei dati, l'efficacia della conduzione delle sperimentazioni e la credibilità dei risultati, soprattutto nel caso di sperimentazioni cliniche randomizzate (SCR). Protocolli incompleti mettono a rischio tutte le fasi del processo di ricerca clinica, con conseguenze potenzialmente pericolose per i pazienti, per le decisioni nell'ambito della sanità pubblica, per la comunità scientifica e per la società nel suo complesso. Agenzie di finanziamento, commissioni d'etica per la ricerca, agenzie di regolamentazione, riviste mediche, revisori sistematici e altri gruppi di utenti si affidano ai protocolli per valutare la conduzione e il rapporto della ricerca. L'analisi di coorti di protocolli di sperimentazioni cliniche approvati dalle CER negli anni 1990 ha dimostrato che i protocolli delle CER hanno caratteristiche molto variabili per quanto riguarda il contenuto e la qualità. Per ovviare a queste problematiche, nel 2013 sono state pubblicate le linee guida SPIRIT per il protocollo delle sperimentazioni cliniche (*Standard Protocol Items:*

*Recommendations for Interventional Trials*). Questo documento si pone l'obiettivo di migliorare l'accuratezza e la completezza dei protocolli delle sperimentazioni cliniche mediante raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche per una serie minima di 33 elementi (item) inseriti in una lista di controllo (checklist) da riportare nel protocollo di una sperimentazione clinica. A gennaio 2014, l'entrata in vigore della legge sulla ricerca umana e delle relative ordinanze in Svizzera ha comportato, tra l'altro, una ridefinizione dei ruoli e delle procedure operative delle CER svizzere e di Swissmedic. In questo contesto, nuova documentazione di riferimento per le CER e per gli sperimentatori è stata sviluppata sulla base delle linee guida SPIRIT. Una valutazione della nuova legislazione svizzera è stata prevista al momento della sua introduzione. Dal momento che il miglioramento della qualità della ricerca è uno degli obiettivi perseguiti dalla legge sulla ricerca umana, l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) ha finanziato questo progetto di valutazione al fine di analizzare l'accuratezza e la completezza dei protocolli delle SCR autorizzati dalle CER svizzere prima e dopo l'introduzione della legge sulla ricerca umana (LRUm).

**Obiettivi** Il presente studio considera l'accuratezza e la completezza dei protocolli delle SCR come indicatori per misurare la qualità della ricerca nell'ambito delle SCR in generale. Lo studio si concentra sulle SCR, in quanto i risultati di tali sperimentazioni sono noti per avere un impatto maggiore sulla pratica clinica e sulle linee guida rispetto agli studi osservazionali. Inoltre, i pazienti che partecipano alle SCR si assumono rischi e incomodi che impongono agli sperimentatori responsabilità particolarmente elevate al fine di garantire una conduzione attenta e professionale di questo tipo di ricerca. Per il presente progetto sono stati definiti i seguenti obiettivi specifici

1. Analizzare l'accuratezza e la completezza dei protocolli delle SCR autorizzate dalle CER svizzere prima dell'introduzione della LRUm in Svizzera a gennaio 2014 (dati del 2012) e dopo (dati del 2016), sulla base della lista di controllo SPIRIT.
2. Valutare l'entità dei protocolli registrati e, in particolare, registrati in modo prospettivo (misurazione della trasparenza) prima dell'introduzione della LRUm nel gennaio 2014 e dopo (registri nazionali o internazionali).
3. Determinare le caratteristiche delle sperimentazioni associate alla mancata aderenza agli elementi della lista di controllo SPIRIT, incluse le potenziali interazioni tra anno di autorizzazione (2012 o 2016) e finanziamento dei protocolli (industria o altro) e tra anno di autorizzazione (2012 o 2016) e sostegno metodologico ricevuto da unità di sperimentazione clinica (*Clinical Trial Unit, CTU*) od organizzazioni di ricerca clinica (*Clinical Research Organisation, CRO*) (sì o no).
4. Stabilire se l'accuratezza e la completezza dei protocolli delle SCR svizzere differiscono da quelle dei protocolli delle SCR non svizzere (approvate in Germania o in Canada nel 2012 o nel 2016), sulla base della lista di controllo SPIRIT. Inoltre, ci siamo posti l'obiettivo di confrontare i protocolli svizzeri e non svizzeri in termini di quota di protocolli registrati.

**Metodi** Per questo studio «prima-dopo» abbiamo ottenuto il sostegno e la collaborazione di swissethics, delle sette CER svizzere nonché della CER dello University Medical Centre di Friburgo (Germania) e del gruppo Hamilton Health Sciences (Canada). Abbiamo incluso i protocolli di tutte le SCR autorizzate nel 2012 e nel 2016 in Svizzera che valutavano interventi sullo stato di salute. Le SCR che confrontavano diversi dosaggi o percorsi di somministrazione dello stesso medicamento (studi sulla determinazione del dosaggio), nonché sperimentazioni definite pilota e studi di fattibilità sono stati

esclusi. Inoltre, abbiamo escluso anche le sperimentazioni che valutavano in primo luogo la farmacocinetica o la fisiologia (studi con volontari sani) o la farmacoeconomia, nonché studi su animali, studi che coinvolgevano banche di tessuti e studi che utilizzavano un metodo di allocazione quasi-random. Per ciascun protocollo, abbiamo prima di tutto registrato le informazioni relative alle caratteristiche generali della sperimentazione (per es. dimensioni pianificate del campione; stato monocentrico o multicentrico). In seguito, abbiamo valutato se le informazioni corrispondenti a ciascuno degli elementi specifici della lista di controllo SPIRIT erano state riportate (sì/no) nel protocollo SCR. Per i protocolli autorizzati nel 2012, l'estrazione dei dati è stata effettuata da team di due sperimentatori con formazione metodologica che lavoravano in modo indipendente, con successive verifiche e discussioni in caso di discrepanze. Per i protocolli approvati nel 2016, per ragioni di fattibilità, abbiamo estratto solo il 30 per cento dei dati dei protocolli delle SCR inclusi nello studio, in modo indipendente e in doppio. Il principale risultato ricercato era l'aderenza agli elementi della lista di controllo SPIRIT. Abbiamo calcolato l'aderenza come quota di protocolli di sperimentazione che riportavano ogni singolo elemento della lista di controllo SPIRIT, valutando il numero medio e mediano di elementi riportati in ciascun protocollo. Abbiamo utilizzato analisi della regressione multivariate per determinare se (i) anno di autorizzazione (2012 o 2016), (ii) finanziamento (industria o altro), (iii) dimensione pianificata del campione (variabile continua), (iv) studio monocentrico o multicentrico, (v) sostegno metodologico ricevuto da CTU o CRO (sì o no) e sperimentazione di un medicamento (o nessuna sperimentazione di un medicamento) fossero associati alla mancata aderenza alle linee guida SPIRIT. Al fine di testare la nostra ipotesi secondo cui il miglioramento era maggiore per i protocolli non finanziati dall'industria rispetto a quelli finanziati dall'industria abbiamo incluso il corrispondente termine d'interazione (anno di autorizzazione \* finanziamento) nei nostri modelli di regressione. Abbiamo utilizzato lo stesso approccio per verificare la nostra ipotesi secondo cui la quota di elementi aderenti alle linee guida SPIRIT nei protocolli che contavano su un sostegno metodologico (coinvolgimento di CTU o CRO) fosse migliorata in modo meno accentuato rispetto ai protocolli che non beneficiavano di tale sostegno. Ai fini della comparazione con i protocolli delle SCR non svizzeri abbiamo incluso un'ulteriore variabile indipendente (protocollo svizzero o non svizzero) nei nostri modelli di regressione, utilizzando tutte le estrazioni disponibili dai protocolli autorizzati in Svizzera, a Friburgo o a Hamilton nel 2012 o nel 2016. Inoltre, abbiamo svolto analisi dell'interazione come sopra descritto concentrandoci esclusivamente su protocolli delle SCR non svizzeri.

Al fine di stabilire la quota di protocolli delle SCR registrati in modo prospettivo nel 2012 e nel 2016 come indizio di trasparenza, abbiamo cercato in tutti i protocolli delle SCR e negli altri documenti delle CER disponibili un numero di registrazione della sperimentazione, ricercando poi sulla piattaforma di registrazione internazionale degli studi clinici dell'OMS, su [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) e su Google Scholar le corrispondenti informazioni di registrazione. Abbiamo poi confrontato la data di registrazione con la rispettiva data di reclutamento del primo partecipante. Se la data di registrazione era antecedente alla data di reclutamento del primo partecipante o si collocava entro il mese successivo, abbiamo classificato la SCR come registrata in modo prospettivo.

**Risultati** Abbiamo incluso nello studio 400 SCR autorizzate da CER svizzere (183 protocolli delle SCR autorizzati nel 2012 e 217 autorizzati nel 2016). Nel complesso, non abbiamo identificato una differenza nella quota di elementi SPIRIT riportati tra i protocolli delle SCR del 2012 (media 74%; scarto interquartile [IQR], 64%-80%) e 2016 (media 76%; IQR, 69%-82%). Tuttavia, abbiamo riscontrato un miglioramento significativo nel sottogruppo dei protocolli non finanziati dall'industria (vale a dire le SCR avviate da sperimentatori); la quota media è passata dal 65 per cento (IQR, 56%-74%) del 2012 al 76 per cento (IQR, 66%-83%) del 2016. Questo miglioramento per i protocolli delle SCR non finanziate dall'industria è dovuto a una maggiore aderenza a una vasta gamma di singoli elementi e sottoelementi SPIRIT, con 23 elementi singoli che hanno fatto registrare un incremento di oltre il 10 per cento nella quota di protocolli aderenti. Per quanto concerne i protocolli finanziati dall'industria, la quota di elementi SPIRIT riportati è rimasta stabile nel tempo (media del 79% e IQR 75%-82% nel 2012 *contro* una media del 77% e IQR 72%-82% nel 2016). Questo effetto a livello di sottogruppo si è rivelato indipendente dalla dimensione pianificata della SCR, dal sostegno ricevuto da una CTU o da una CRO, dal tipo di intervento (medicamento o altro) e dal fatto che la sperimentazione fosse monocentrica o multicentrica. Abbiamo rilevato che le seguenti tipologie di SCR erano associate in modo significativo e indipendente

a un'aderenza inferiore alle linee guida SPIRIT: sperimentazioni monocentriche, senza sostegno ricevuto da CTU o CRO, non finanziate dall'industria (vale a dire avviate da sperimentatori) e autorizzate nel 2012. Non abbiamo rilevato un effetto a livello di sottogruppo per i protocolli che hanno ricevuto o meno un sostegno metodologico da parte di una CTU o di una CRO. Analizzando 79 protocolli delle SCR autorizzati da CER fuori dalla Svizzera (Friburgo, Germania e Hamilton, Canada) nel 2012 e 76 protocolli delle SCR nel 2016, abbiamo riscontrato un effetto simile a livello di sottogruppo con un moderato miglioramento per i protocolli non finanziati dall'industria nel 2016 rispetto al 2012 (media del 59% e IQR 53%-69% nel 2012 *contro* una media del 62% e IQR 54%-70% nel 2016), mentre la quota di elementi SPIRIT riportati è rimasta sostanzialmente invariata per i protocolli finanziati dall'industria. Benché non significativa a livello statistico, vi è una maggiore tendenza al miglioramento per le SCR svizzera rispetto a quelle non svizzere.

In entrambi gli anni analizzati, abbiamo rilevato che i protocolli finanziati dall'industria venivano registrati più di frequente e più spesso in modo prospettivo rispetto ai protocolli non finanziati dall'industria autorizzati in Svizzera o fuori dalla Svizzera (esempio per il 2012: quota di protocolli registrati in modo prospettivo dell'89%, 95% CI, 82%-94% per i protocolli svizzeri finanziati dall'industria contro il 69%, 95% CI, 58%-77% per i protocolli svizzeri non finanziati dall'industria). Tuttavia, non vi sono prove di un aumento della quota di protocolli registrati o registrati in modo prospettivo autorizzati in Svizzera o al di fuori della Svizzera con un'unica eccezione: la quota di protocolli registrati in modo prospettivo tra i protocolli non finanziati dall'industria autorizzati al di fuori della Svizzera è passata dal 73 per cento (95% CI, 56%-85%) nel 2012 all'83 per cento (95% CI, 67%-92%) nel 2016.

**Conclusioni** Questo studio «prima-dopo» suggerisce che la completezza dei protocolli delle SCR non finanziate dall'industria approvati in Svizzera è migliorata in modo moderato dal 2012 (media del 65% di elementi SPIRIT) al 2016 (media del 76% di elementi SPIRIT), mentre i protocolli finanziati dall'industria si sono mantenuti a un livello elevato senza subire modifiche (media del 79% di elementi SPIRIT nel 2012 e del 77% nel 2016 rispettivamente). Se confrontato con i protocolli approvati al di fuori della Svizzera, il miglioramento per i protocolli svizzeri non finanziati dall'industria è risultato più pronunciato, ma non ha raggiunto la significatività statistica. Non sono stati invece riscontrati miglioramenti nella quota di protocolli registrati e registrati in modo prospettivo in Svizzera.

Questo indica una tendenza internazionale verso un moderato miglioramento nella completezza dei protocolli delle SCR non finanziati dall'industria (avviati da sperimentatori). Ciò è probabilmente dovuto a una combinazione di ragioni, tra cui: la pubblicazione delle linee guida SPIRIT nel 2013 e la loro implementazione da parte di istituzioni di ricerca, agenzie di finanziamento e riviste mediche; la discussione in corso sull'importanza della pubblicazione dei protocolli, di un'accurata pianificazione delle SCR e della riduzione delle distorsioni legate ai rapporti nella comunità scientifica; il miglioramento della formazione nel campo della metodologia specifica delle sperimentazioni per gli scienziati attivi in ambito clinico. Tuttavia, abbiamo individuato alcuni indizi secondo cui il miglioramento tra i protocolli delle SCR finanziate dall'industria autorizzate in Svizzera era più pronunciato rispetto a quello intervenuto per i protocolli autorizzati al di fuori della Svizzera, suggerendo un possibile effetto supplementare della LRUM, molto probabilmente dovuto a indicazioni e modelli per i protocolli di sperimentazione forniti da swissethics, apprezzati in particolar modo dai ricercatori accademici. In termini di trasparenza, un maggiore impegno è necessario per far applicare la registrazione prospettiva dei protocolli delle SCR in Svizzera, in particolare per quanto concerne i protocolli non finanziati dall'industria. Questo obiettivo può probabilmente essere raggiunto al meglio con un'azione congiunta di vari portatori di interessi svizzeri nell'ambito della ricerca clinica.